

Enterocolitis necrotizante en el recién nacido de término.

Dres. C. Rabasa, S. Rodríguez, S. Pérez, M.M. Ferro.

Hospital de Pediatría J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El objetivo del trabajo es analizar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la enterocolitis necrotizante (ECN) en el recién nacido de término (RNT). Para el análisis de los factores de riesgo se realizó un estudio caso-control en forma retrospectiva, desde Abril de 1988 a Abril de 1993. Los datos fueron procesados mediante el análisis multivariado de regresión logística con determinación del Odd Ratio e intervalos de confianza del 95%. De los 58 neonatos con ECN hallados durante el período de estudio, 25 fueron RNT (43%). Únicamente la policitemia, asfisia y las malformaciones digestivas resultaron ser factores de riesgo significativos e independientes para ECN en el RNT. El riesgo de padecer una ECN en los pacientes con policitemia es de 78,4%, si se agrega asfisia se eleva a 97,5% y si se dieran los tres factores juntos ascendería a un 99,6%. El 88% de los RNT con ECN requirió tratamiento quirúrgico y la mortalidad fue del 44%.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante - Asfisia neonatal - Policitemia - Malformaciones digestivas.

Summary

The risk factors influencing the development of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) in term newborns (TN) are herein analyzed in a case-control type of retrospective study, using a multivariate analysis of logistic regression with determination the Odd ratio and 95% interval of reliability. Between April 1988 and April 1993, 25 TN among 58 neonates with NEC were assisted and their records are now analyzed: Polycythemia, asphyxia and digestive malformations were determined as the main risk factors of NEC in this group of TN. Evaluated risk of NEC was of 78,4% if polycythemia was diagnosed and of 97,5% if also asphyxia was present. The risk of developing NEC was estimated in 99,6% if all of these three factors were simultaneously present. Among those TN with NEC, 88% of them required surgical treatment and the mortality was 44%.

Index words: Necrotizing enterocolitis - Neonatal asphyxia - Polycythemia - Digestive malformations.

Resumo

O objetivo do trabalho é analisar os fatores de risco que influem no desenvolvimento da enterocolite necrotizante (ECN) no recém-nascido de termo (RNT). Para a análise dos fatores de risco foi realizado um estudo caso-control de forma retrospectiva, de abril de 1988 a abril de 1993. Os dados foram processados mediante a análise multivariada de regressão logística com determinação do Odd Ratio e intervalos de confiança de 95%. Dos 58 neonatos com ECN encontradas durante o período de estudo, 25 eram RNT (43%). Únicamente a policitemia, a asfisia e as malformações digestivas foram fatores de risco significativos e independentes para a ECN no RNT. O risco de adquirir ECN nos pacientes com policitemia é de 74%, se se associar asfisia eleva-se para 97,5% e se se juntarem os tres fatores subiria a 99,6%. Em 88% dos RNT com ECN, houve necessidade de tratamento cirúrgico e a mortalidade foi de 44%.

Palavras chave: Enterocolite necrotizante - Asfisia neonatal - Policitemia - Malformações digestivas.

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la principal urgencia quirúrgica en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y provoca un incremento significativo de la morbilidad y de la mortalidad en los recién nacidos (RN)^{1,2}.

Los esfuerzos en prevenir esta enfermedad están directamente relacionados con el conocimiento de los mecanismos responsables de su producción.

A pesar de extensas investigaciones, su etiopatogenia es aún desconocida. Se han descrito múltiples factores de riesgo, pero a ninguno de ellos se le puede atribuir una relación directa con la etiología de la enfermedad^{2,3}.

La injuria por hipoxia e isquemia, la infección y la presencia de sustrato alimentario en el intestino se interrelacionan de modo particular e incierto en cada enfermo. En la actualidad, el papel que cada uno de estos factores juega en la aparición de la ECN es variable en cada situación particular. Ante idénticas situaciones de riesgo, sólo algunos RN desarrollan la enfermedad.

Si bien la ECN es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en los Recién Nacidos de Pretérmino (RNPT), ya que la inmadurez intestinal es un factor importante para su desarrollo, se estima que un 5 a 25 % de los casos de ECN se producen en recién nacidos de término (RNT)^{4,5}.

En esta última población se plantean similares interrogantes y es aún más difícil definir las características epidemiológicas y clínicas por tratarse de casos menos frecuentes^{6,7}.

A la UCIN del Hospital J. P. Garrahan son derivados RN que requieren asistencia de alta complejidad, como es el caso de neonatos con malformaciones o enfermedades quirúrgicas. Por este motivo la prevalencia de ECN en la unidad es elevada, y también es elevado el número de RNT con esta enfermedad^{8,9}.

Con la finalidad de analizar las características de la ECN en la población de RNT, se efectuó el presente estudio retrospectivo, teniendo como objetivo determinar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la ECN en RNT y comparar las características clínicas y evolutivas entre los RNT y los RNPT

Material y método

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de todos los RNT con diagnóstico de ECN internados en la UCIN del Hospital Garrahan entre Abril de 1988 y Abril de 1993.

Se incluyeron en el estudio a todos los RN con una edad gestacional de 37 semanas o más con diagnóstico de ECN. Se consideró ECN cuando se cumplían los criterios de Bell¹⁰ para la enfermedad de mínimo de 2do grado, o sea ECN definida o avanzada.

Todos los RN con diagnóstico de ECN fueron tratados según un protocolo uniforme que consis-

tió en: ayuno, descompresión gastrointestinal, antibióticos y apoyo respiratorio y/o hemodinámico según necesidad. La decisión del tratamiento quirúrgico fue tomada de acuerdo a los hallazgos clínicos y radiológicos del paciente (evidencia de neumoperitoneo y/o gangrena intestinal diagnosticada a través de la punción abdominal).

Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron:

a) Drenaje con lámina de latex en ambas fosas ilíacas como único tratamiento.

b) Laparotomía con resección intestinal y ostomías con lavado y drenaje peritoneal.

El relevamiento de los datos se realizó a través de una planilla en la que se registraron:

- Los antecedentes de riesgo
- Las características clínicas, de laboratorio y radiológicas
- Días de vida al ingreso y al presentarse la ECN
- Evolución y tratamiento de la ECN.

Se consideraron factores de riesgo de los siguientes antecedentes:

- Bajo peso para la edad gestacional (BPEG)
- Policitemia definida como hematocrito venoso de 65 % o más
- Asfixia perinatal con Apgar menor de 3 al minuto y/o menor de 5 a los 5 minutos ó acidosis metabólica perinatal.
- Utilización de catéteres umbilicales
- Malformaciones congénitas digestivas que requieran tratamiento quirúrgico.
- Malformaciones cardiovasculares que requieran tratamiento quirúrgico.
- Hipoxemia grave definida como PaO₂ < de 30 mmHg o Sat Hb < de 60% persistentes.
- Shock, en RN con tensión arterial media (TAM) < pc 5 para edad y peso, que requirieron soporte inotrópico
- Cateterismo cardíaco

Para los casos de policitemia, uso de catéteres, shock, hipoxemia y cateterismo, se definió como riesgo positivo cuando el mismo se presentaba dentro de las 48 hs previas al inicio de la enfermedad.

Para el análisis de los factores de riesgo, se realizó un estudio caso-control, en una relación 1/1. Definimos como "control" a aquel RNT sin ECN, internado en la UCIN inmediatamente antes que el caso con ECN.

Se pesquisó en ambos grupos (casos y controles) la presencia de los factores de riesgo y/o patologías asociadas previamente establecidos.

Los factores de riesgo fueron procesados mediante un análisis multivariado efectuado por regresión logística múltiple con determinación de los análisis estadísticos Odds Ratio e intervalos de confianza del 95 %.

Los datos fueron analizados con el programa para PC Statistical version 3.1.

Resultados

Durante el período analizado (62 meses) fueron derivados 2227 RN a la UCIN del Hospital J.P. Garrahan.

El diagnóstico de ECN se realizó en 58 casos. De éstos, 25 (43%) eran RNT y constituyeron la población de este estudio.

La prevalencia de la enfermedad en nuestro servicio fue de 2,6%. La comparación del peso, la edad gestacional y sexo de los pacientes con ECN y los casos control no mostraron diferencias significativas: 3160 g vs 3300 g, 39 s vs 39 s y 15/10 Fem/Masc. en ambos grupos.

Las principales características clínicas y de evolución de los RNT con ECN se analizan en el Cuadro 1.

En el Cuadro 2 observamos la frecuencia de cada uno de los factores de riesgo para los casos y los controles, así como su significancia estadística.

Únicamente la policitemia, la asfisia y las malformaciones digestivas fueron factores de riesgo significativos e independientes para ECN en el grupo de RNT.

Con Regresión Logística Múltiple (RLM) se pudo calcular la probabilidad de padecer ECN con la coexistencia de cada factor de riesgo. Para los pa-

cientes RNT con policitemia el riesgo fue de 78,4% ; al agregar asfisia se eleva a 97,5 % y si se dieran los tres factores ascendería a 99,6%.

La sobrevida en el grupo de RNT con ECN fué de 66% (14/25), siendo menor que en la población de RNPT con ECN, que sobrevivieron en un 77% (22/33) de los casos.

Si comparamos el tratamiento quirúrgico, un 88% de los RNT requirieron cirugía versus un 51 % en el grupo de los RNPT.

En el Cuadro 3 observamos la relación existente entre los tres factores de riesgo significativos (policitemia, asfisia y malformaciones digestivas), las patologías concomitantes y su evolución.

Por último se compararon las poblaciones de RNT y RNPT. El análisis de los signos y síntomas se observa en el Cuadro 4. De este análisis no surgen datos de importancia para diferenciar a ambos grupos excepto por la presencia de residuo biliar como signo más frecuente en los RNT y la intolerancia a la alimentación (residuo gástrico) en los RNPT.

N	Sexo	EG	PN	Motivo Derivación	Días Ingreso	Días Internación	Alimentación	Evolución
1	M	40	3560	ECN-MMC	0	3	Fórmula	D-Vivo
2	M	40	3840	ECN	5	0	Fórmula	Q-Vivo
3	M	40	3500	TCGV	1	4	-	Q-Vivo
4	M	37	2550	ECN	2	1	Fórmula	Q-Vivo
5	F	40	3300	ECN-HIRS	9	0	Leche Humana	Q-Vivo
6	M	38	4300	ECN	3	1	Fórmula	Q-Vivo
7	M	42	3800	ECN-MAR	1	0	-	Q-Vivo
8	F	40	3450	ECN-MAR	7	0	-	Q-Vivo
9	M	42	4150	ECN	3	5	-	Q-Vivo
10	M	38	3000	TCGV	30	22	Fórmula	M-Fall
11	M	37	2930	ECN	4	1	Fórmula	M-Vivo
12	F	38	2300	A YEY	4	1	Fórmula	M-Vivo
13	M	38	2500	COAO	17	16	Fórmula	M-Vivo
14	M	37	2920	ECN	4	0	Fórmula	M-Vivo
15	F	40	3200	ECN-MAR	2	0	-	Q-Fall
16	F	38	3000	E PUL	1	3	-	Q-Fall
17	M	40	3100	TCGV	28	30	-	Q-Fall
18	M	40	3400	FALLOT	45	14	-	Q-Fall
19	F	37	1560	E PUL	30	20	Leche Humana	Q-Fall
20	M	40	4100	ECN	2	0	-	D-Fall
21	F	39	2640	ECN	1	0	-	D-Fall
22	M	39	3500	ECN-MAR	1	0	-	Q-Fall
23	F	39	3250	ECN	1	0	-	Q-Fall
24	F	39	2400	ECN	3	0	-	Q-Fall
25	M	37	2530	ECN	5	0	-	Q-Fall

Cuadro 1: características de la población. MMC: mielomeningocele, TCGV: transposición completa de los grandes vasos, HIRS: Hirschsprung, MAR: malformación anorrectal, A. Yey: atresia de yeyuno, CO-AO: coartación de aorta, E. Pul: estenosis pulmonar, D: drenaje, Q: quirúrgico, M: médico.

Factor de Riesgo	Caso(ECN)	Control	Odd	IC 95%
•Policitemia	8/25= 32%	1/25=4%	11,8	1,2-120
•Asfisia	11/25= 44%	4/25=16%	6,73	1,5-30
•Malformaciones Digestivas	6/25= 24%	2/25=8%	10,5	1,05-115
•Shock	6/25= 24%	1/25= 4%	7,58	0,7-182
•Malformaciones CV.	7/25= 28%	2/25=8%	4,47	0,7-35
•Bajo Peso	5/25=20%	1/25= 4%	6	0,6-147
•Hipoxia	7/25=28%	3/25= 12%	2,85	0,54-16
•Hemodinamia	2/25=8%	2/25= 8%		
•Cateter Umbilical	2/25=8%	2/25= 8%		

Cuadro 2: análisis estadístico de la relación de los factores de riesgo en los dos grupos de pacientes (ECN y Caso Control).

N	Asfisia	Policitemia	Malf. Digest	Motivo Derivación	Evol. Trat.
1	*			MMC	V D
2	*			ECN	V Q
3	*			ECN-TCGV	V Q
4				ECN	V Q
5		*		ECN-HIRS	V Q
6		*		ECN	V Q
7		*	*	ECN-MAR	V Q
8		*	*	ECN-MAR	V Q
9	*	*		ECN	V Q
10				TCGV	F M
11		*		ECN	V M
12		*	*	A YEY	V M
13				CO-AO	V M
14	*			ECN	V M
15		*		ECN-MAR	F Q
16	*			E PUL	F Q
17	*			TCGV	F Q
18	*			FALLOT	F Q
19	*	*		E PUL	F Q
20		*		ECN	F D
21		*		ECN	F D
22		*	*	ECN-MAR	F Q
23	*			ECN	F Q
24		*		ECN	F Q
25	*			ECN	F Q

Cuadro 3: relación de los factores de riesgo significativos y la población con sus patologías concomitantes y su evolución.

Al analizar las características clínicas de ambas poblaciones surgió como diferencia entre ambas que en el grupo de los RNT, la edad de diagnóstico fue significativamente menor (RNT:1.8 días vs RNPT: 8.9 días) y el inicio de la alimentación fue más precoz (RNT: 1.5 días vs RNPT: 7.4 días).

Además, los RNT requirieron más frecuentemente de cirugía (RNT: 88% vs RNPT: 51%) y su sobrevida fue menor (RNT: 66% vs RNPT: 77%), este último dato no fue estadísticamente significativo. Dicho análisis puede ser evaluado en el Cuadro 5.

Característica	RNT	RNPT	P
Dist Abdominal	24 96%	30 90%	NS
Intolerancia Aliment.	1 4%	10 30%	*0.001
Residuo Biliario	18 72%	9 27%	*0.0008
Hemorragia Dig. Alta	9 36%	16 48%	NS
Melena	6 24%	6 18%	NS
Leucocitosis	11 46%	11 33%	NS
Leucopenia	9 36%	6 18%	NS
Plaquetopenia	18 72%	18 54%	NS
Hemocultivo (+)	5 20%	13 39%	NS
Asa Fija	-	4 12%	NS
Edema de Pared	5 20%	11 33%	NS
Portograma Aéreo	-	4 12%	NS
Neumoperitoneo	11 56%	10 30%	NS

Cuadro 4: comparación de los signos y síntomas entre las poblaciones de RNPT y RNT.

*": estadísticamente significativo.

	RNT	RNPT	
n	25	33	
EG	39	29	
Peso	3160	1260	
Sexo (M/F)	15/10	18/15	
Edad al Diagnóstico	1.8 (0 a 5 días)	8.9 (2 a 42 días)	*p<0.01
Ayuno	14 (56%)	5 (15%)	
Inicio Alimentación	1.5 (0 a 9 días)	7.4 (0 a 23 días)	*p<0.01
Leche Humana	6 (24%)	8 (24%)	
Cirugía	22 (88%)	17 (51%)	*p<0.003
Sobrevida	14 (66%)	22 (77%)	

Cuadro 5: análisis comparativo de las características clínicas y evolutivas de ambas poblaciones.

*": estadísticamente significativo.

Discusión

Nuestros datos demostraron que:

- 1) La policitemia, la asfisia perinatal y las malformaciones digestivas son factores de riesgo significativos e independientes para ECN en RNT.
- 2) Si se presenta la policitemia como factor de riesgo el paciente tiene doce veces más chance de sufrir ECN.
- 3) En caso de presentarse malformaciones digestivas el riesgo es diez veces superior.
- 4) De presentarse asfisia el riesgo es seis veces superior.
- 5) Si se dieran los tres factores de riesgo a la vez, la probabilidad de padecer la enfermedad sería de 99,6 %.
- 6) La ECN es de aparición más temprana en los RNT y más tardía en los RNPT.
- 7) La ECN en los pacientes RNT es más grave y requie-

re mas frecuentemente de cirugía que en los pacientes prematuros (RNPT).

El riesgo de ECN disminuye a medida que aumenta la edad gestacional, ya que probablemente la madurez intestinal ejerce un efecto protector en su desarrollo. Cuando esta enfermedad se produce en RNT tiene una elevada morbilidad.

La prematuridad es un factor de riesgo cuestionable de ECN. En la mayoría de las series publicadas los prematuros representan al menos el 80 % de esta población. La mayoría de los autores consideran a la prematuridad como el factor de riesgo más importante presentando una relación inversamente proporcional a la edad gestacional.

En contraste, en los RNT la ECN se da con menor frecuencia, las diferentes series refieren un 5-25% de los casos de ECN. En nuestro servicio de las 58 ECN registradas el 43 % corresponde a pacientes > de 37semanas.

La edad postnatal de inicio de ECN está también inversamente relacionada con la edad gestacional (EG) al nacimiento. Esto sugiere que algunos eventos perinatales predisponen al desarrollo de ECN sobre todo aquellos que conducen a una inadecuada entrega de oxígeno, en apoyo a esta premisa es que la enfermedad se desarrolla en la primera semana de vida¹¹.

Wiswell y colaboradores, en un estudio caso-control de 43 RNT con ECN halló una alta incidencia de asfixia⁶. Wilson y colaboradores, en otro estudio de caso-control en RN mayores de 2500 g. reportó una alta incidencia de policitemia y síndrome de dificultad respiratoria (SDR)⁷.

La asociación de cardiopatía y ECN en RNT ha sido repetidamente documentada en la literatura. En un estudio efectuado en pacientes con cardiopatías congénitas, Leung y colaboradores encontraron que la apnea y la hipotensión provocadas por la administración de prostaglandina E2 eran los factores predisponentes de mayor peso estadístico para la aparición de ECN¹².

La patogénesis de ECN puede ser diferente en los RNPT y los RNT. En los prematuros la inmadurez juega en sí misma un rol importante y en los maduros los episodios de isquemia intestinal conducirían a su desarrollo.

La incidencia de policitemia es de un 3 a 5% en la población general, en nuestra población fué de un 32 % correspondiendo al grupo control un 4%. Comprobamos que el paciente con policitemia presenta doce veces más riesgo de desarrollar ECN que la población control.

La importancia del stress en la patogénesis de la enfermedad, ha sido confirmada por considerarse a la asfixia como un factor de riesgo. Nuestra población presentó una frecuencia de 44 % vs 16 % del grupo control, correspondiendo un Odd de 6,73.

La asociación de cardiopatía y ECN en RNT ha sido repetidamente documentada en la literatura¹²⁻¹³. En nuestra población la frecuencia fué 28% vs 8%, pero no fué significativo el Odd ya que los intervalos de confianza fueron 0,7 a 182. No encontramos relación con

la hemodinamia, ni con la hipoxia.

Existen muy pocas referencias sobre la malformación digestiva como factor de riesgo. En nuestra población se presentó en un 24 % de los casos vs un 8% en los controles, hallamos 4 malformaciones anorectales, 1 atresia yeyunal, 1 enfermedad de Hirschsprung. Encontramos que era un factor de riesgo significativo e independiente con un Odd de 10,5 y un intervalo de confianza de 1,05-115.

Para los demás factores de riesgo analizados no encontramos significación estadística.

Conocer los distintos factores de riesgo para la aparición de ECN en los RNT así como también las diferencias clínicas y evolutivas que diferencia a este grupo de pacientes de los RNPT, nos permitirá prevenir esta grave enfermedad y tratarla precoz y eficazmente.

Bibliografía

1. Kliegman R, Fanaroff A: Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 310:1093-1103, 1984.
2. Walsh M, Kliegman R: Necrotizing Enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 33:179-201, 1986.
3. Kliegman R, Hack M, Jones P et al: Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth weight infants: Absence of identifiable risk factors. *J Pediatr* 100:400, 1982.
4. Kliegman R: Models of the pathogenesis of necrotizing. *J Pediatr* 117, S2, 1990.
5. Stoll B, Kanto W, Glass R I et al: Epidemiology of necrotizing enterocolitis: A case control study. *J Pediatr* 96,447-451, 1980.
6. Wiswell T, Robertson C, Jones T, et al: Necrotizing enterocolitis in full-term infants: A case-control study. *Am J Dis Child* 142, 532, 1988.
7. Wilson R, del Portillo M, Schmidt E, et al: Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 grams at birth. A case-control study. *Pediatrics* 71,19, 1983.
8. Thilo E, Lazarte R, Hernandez J: Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 73:476-480, 1984.
9. Polin R, Pollack P, Barlow B, et al: Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 89:460-462, 1976.
10. Bell M.J., Terneberg J.L., Feigin R.D., et al.: Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 187: 1-7, 1978.
11. Teasdale F, Le Guemec J-C, Bard H, et al: Neonatal necrotizing enterocolitis: The relation of age at time of onset to prognosis. *Can Med Assoc J* 123:387-390, 1980.
12. Leung M, Chau K, Hui P, et al: Necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *J Pediatr* 113:1044, 1988.
13. Santulli T, Schullinger J, Heird W, et al: Acute necrotizing enterocolitis in infancy: A review of 64 cases. *Pediatrics* 55:376, 1975.

Trabajo presentado en el I Congreso del Cono Sur (CIPESUR), Foz de Iguazú, Septiembre de 1994.

Dr. C. Rabasa

Pichincha 1850
Buenos Aires, Argentina